

- 18(11): 845-850. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000507.
- [9] Tuomisto LE, Ilmarinen P, Kankaanranta H. Prognosis of new-onset asthma diagnosed at adult age[J]. *Respir Med*, 2015, 109(8): 944-954. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.001.
- [10] Romero-Gomez MP, Lopez Lopez R, Gonzalez Montes R, et al. Immunochromatographic test for detection of adenovirus from respiratory samples: is it a real solution for pediatric emergency department? [J]. *J Virol Methods*, 2014, 195: (236-239). DOI: 10.1016/j.jviromet.2013.09.002.
- [11] Bruening T, Al-Khaled M. Stroke-Associated Pneumonia in Thrombolysed Patients: Incidence and Outcome[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(8): 1724-1729. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.045.
- [12] Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination?[J]. *Pediatr Int*, 2004, 46(5): 545-550. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01947.x.
- [13] Gao L, Liu X, Zhang D, et al. Early diagnosis of bacterial infection in patients with septicopyemia by laboratory analysis of PCT, CRP and IL-6[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3479-3483. DOI: 10.3892/etm.2017.4417.

(收稿日期:2020-02-04)

(本文编辑:吕小东)

· 新型冠状病毒肺炎专栏 ·

2019新型冠状病毒抗病毒治疗有药可期

李辉¹ 王业明¹ 徐九洋² 曹彬¹

¹中日友好医院呼吸中心 中国医学科学院呼吸病学研究院 呼吸疾病国家临床研究中心, 北京 100020; ²清华大学医学院基础医学系, 北京 100084

通信作者:曹彬, Email: caobin_ben@163.com

【摘要】 2019新型冠状病毒(2019-nCoV)是武汉不明原因肺炎的致病原。2019-nCoV在遗传学上与一种蝙蝠来源的新型冠状病毒比较接近,与SARS-CoV、MERS-CoV同为β属冠状病毒。目前临床上常用的抗病毒药物,包括神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦等)、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林等药物对2019-nCoV均无效,不建议临床应用。目前研究证实可能有效的药物包括:瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、洛匹那韦/利托那韦联合干扰素-β、恢复期血浆、单克隆抗体。但这些药物在2019-nCoV肺炎患者中的疗效和安全性有待进一步临床实验证实。

【关键词】 2019新型冠状病毒; 抗病毒治疗; 感染

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.004

Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus

Li Hui¹, Wang Yeming¹, Xu Jiuyang², Cao Bin¹.

¹Center of Respiratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital; Institute of Respiratory Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100020, China; ²Department of Basic Medical Sciences, Tsinghua University School of Medicine, Beijing 100084, China
Corresponding author: Cao Bin, Email: caobin_ben@163.com

【Abstract】 The recent outbreak of respiratory illness in Wuhan, China is caused by a novel coronavirus, named 2019-nCoV, which is genetically close to a bat-derived coronavirus. 2019-nCoV is categorized as beta genus coronavirus, same as the two other strains -severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Antiviral drugs commonly used in clinical practice, including neuraminidase inhibitors (oseltamivir, paramivir, zanamivir, etc.), ganciclovir, acyclovir and ribavirin, are invalid for 2019-nCoV and not recommended. Drugs are possibly effective for 2019-nCoV include: remdesivir, lopinavir / ritonavir, lopinavir / ritonavir combined with interferon-β, convalescent plasma, and monoclonal antibodies. But the efficacy and safety of these drugs for 2019-nCoV pneumonia patients need to be assessed by further clinical trials.

【Key words】 2019 novel coronavirus; Antiviral therapy; Infection

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.004

冠状病毒(coronavirus)是有包膜的、正链RNA病毒。在电子显微镜下,冠状病毒边缘具有形态近

似日冕的突起,看上去像王冠一样,因此被称作冠状病毒。在武汉新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎疫

情暴发前,已知可感染人类的冠状病毒只有 6 种。其中,只有 SARS-CoV、MERS-CoV 两种可引起致命的肺炎,另外 4 种冠状病毒(HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43)仅能引起轻症呼吸道感染。

自 2003 年严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和 2012 年中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS)暴发以来,临床医生和病毒学家一直在进行不断探索,积累了一定的经验。SARS 和 MERS 等冠状病毒的研究为我们提供了几种可能有效的药物,包括:瑞德西韦(remdesivir, GS-5734)、洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir)、干扰素、恢复期血浆等。

因此,可以说,2019-nCoV 抗病毒治疗有药可期。

1. 洛匹那韦/利托那韦(Lopinavir/Ritonavir):洛匹那韦是一种人类免疫缺陷病毒 1(HIV-1)蛋白酶抑制剂,通常与利托那韦联合使用,通过抑制细胞色素 P450 来增加洛匹那韦半衰期。体外实验结果显示,洛匹那韦/利托那韦能够一定程度抑制冠状病毒复制。我国学者利用绒猴动物模型发现,洛匹那韦/利托那韦和干扰素- β 联用治疗 MERS-CoV 感染,比对照组疗效更好^[1]。2003 年 SARS 流行期间,我国香港学者发现,与 111 例利巴韦林单药治疗的 SARS 患者相比,洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林联合治疗的 41 例 SARS 患者发生 ARDS 或死亡的风险更低^[2]。2016 年沙特阿拉伯王国启动了一项洛匹那韦/利托那韦联合干扰素- β 是否能改善 MERS-CoV 患者临床结局的随机对照试验(MIRACLE 试验, NCT02845843),研究正在进行中。该药在 2019-nCoV 感染患者中的疗效和安全性的临床随机对照研究(ChiCTR2000029308)目前正在进行中。

2. 核苷类似物(法匹拉韦及利巴韦林):核苷类似物可能具有多种作用机制,体外具有广谱抗病毒作用,包括致死性诱变、专性或非专性链终止以及通过抑制核苷酸的生物合成。法匹拉韦和利巴韦林是核苷类似物的代表,法匹拉韦在日本批准用于流感的替代治疗。中国肺炎研究网牵头的研究结果证明,法匹拉韦联合奥司他韦治疗重症流感效果优于奥司他韦单药^[3]。

虽然冠状病毒是 RNA 病毒,理论上法匹拉韦和利巴韦林具有一定的抗冠状病毒活性。但是,冠

状病毒在非结构蛋白 14 中表达外切核糖核酸酶(nsp14-ExoN),并且在整个冠状病毒家族中具有保守性。目前研究结果显示,nsp14-ExoN 具有 RNA 校对功能^[4],因此推测冠状病毒具有核苷类似物抗性。体外实验结果已经证明利巴韦林对冠状病毒抗病毒作用甚微^[5],同样,理论上法匹拉韦对冠状病毒作用也有限。

3. 瑞德西韦(Remdesivir, GS-5734):瑞德西韦是一种新的核苷类似物,也是一种广谱抗病毒药物。但用法匹拉韦和利巴韦林不同的是,体外细胞实验及动物实验结果证实,对人感染冠状病毒和各种蝙蝠来源的冠状病毒均具有极强的体外抗病毒活性。另外,随着药物浓度升高,明显抑制病毒在人原代细胞培养中的复制^[6]。推测可能的原因因为瑞德西韦三磷酸酯不能被 nsp14-ExoN 切除^[7]。

理论上,瑞德西韦是目前治疗 2019-nCoV 最有潜力的药物。动物实验结果表明,与对照组相比,瑞德西韦可有效降低 MERS-CoV 感染小鼠肺组织病毒滴度,改善肺组织损伤,且其疗效优于洛匹那韦/利托那韦联合干扰素- β 治疗组^[8]。该药物已经完成治疗埃博拉病毒感染的 III 期临床试验,且人体药代动力学和安全性方面均有较完整的数据^[9]。《新英格兰医学杂志》近期发表了美国一例 2019-nCoV 感染患者应用瑞德西韦治愈报道^[10]。

但是,瑞德西韦在 2019-nCoV 感染患者中的疗效和安全性仍需要临床研究进一步证实。其次,瑞德西韦治疗过程中是否会诱导冠状病毒 nsp14-ExoN 发生耐药性突变有待进一步研究。目前我们已经制定了瑞德西韦在 2019-nCoV 感染患者中疗效评价的临床随机对照研究方案,并进行了研究注册(轻中度 2019-nCoV: NCT04252664; 重度 2019-nCoV: NCT04257656)。

4. 恢复期血浆:早在 100 多年前,康复患者血浆制品就已经被用来治疗多种感染性疾病。既往研究表明,恢复期血浆治疗能够降低重症甲型流感及 SARS-CoV 感染患者病死率^[11]。然而,2016 年在《新英格兰医学杂志》发表的关于 Ebola 病毒感染的非随机比较性研究结果显示,与常规治疗组患者相比,输注多达 500 ml 恢复血浆组,生存率并无明显改善^[12]。其原因可能是埃博拉病毒感染者输注的恢复期血浆中和抗体滴度不高。因此,恢复期血浆的采集必须在合适的时机,保证其具有较高的中和抗体滴度。恢复期血浆获取的困难也在一定程度上限制了其临床应用。应在精心设计的临床

试验中进一步评估恢复期血浆治疗 2019-nCoV 感染患者疗效和安全性。

5. 保护性单克隆抗体:随着基因工程抗体技术的快速发展,单克隆抗体药物取得长足进步。越来越多的研究结果证实,对于病毒感染,保护性单克隆抗体具有较好的治疗价值。2019 年《新英格兰医学杂志》发表了一项前瞻随机对照研究,单克隆抗体 REGN-EB3 和单克隆抗体 114(mAb114)能够显著降低埃博拉患者的病死率^[9]。然而,病毒、细菌等病原体感染机体的机制复杂,由于单克隆抗体只能识别单一抗原表位,限制了单克隆抗体药物的抗感染效果。其次,单克隆抗体的研发需要一定的时间周期,对于新发病原体,单克隆抗体短时间内也难以实现其临床应用。

6. 其他可能有效药物:目前也有一些其他类型药物体外试验发现对冠状病毒感染有一定的疗效,如阿比多尔、融合肽(EK1)^[13]、Abelson(Abl)激酶抑制剂(包括伊马替尼)^[14]等。此外,我国中医药在甲型 H1N1 流感等新发突发呼吸道传染病的防治中也发挥了一定作用。但其对 2019-nCoV 疗效有待进一步评价。

总之,目前研究结果已经证实,2019-nCoV 是武汉不明原因肺炎的致病原。2019-nCoV 在遗传学上与一种蝙蝠来源的新型冠状病毒比较接近,与 SARS-CoV、MERS-CoV 同为 β 属冠状病毒。目前临床上常用的抗病毒药物,包括神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦等)对 2019-nCoV 均无效(因为冠状病毒不产生神经氨酸酶),更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林等药物作用甚微,均不建议临床应用。目前研究证实可能有效的药物包括:瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、洛匹那韦/利托那韦联合干扰素- β 、恢复期血浆、单克隆抗体。但这些药物在 2019-nCoV 武汉肺炎中的疗效和安全性有待进一步临床实验证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12): 1904-1913. DOI: 10.1093/infdis/jiv392.
- [2] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658.
- [3] Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection[J]. *J Infect Dis*, 2019. pii: jiz656. DOI: 10.1093/infdis/jiz656.
- [4] Minskaia EI, Hertzog T, Gorbalenya AE, et al. Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(13):5108-5113. DOI: 10.1073/pnas.0508200103
- [5] Smith EC, Blanc H, Surdel MC, et al. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003565. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003565.
- [6] Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase[J]. *Antiviral Res*, 2019, 169: 104541. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104541.
- [7] Jordan PC, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections[J]. *Antivir Chem Chemother*, 2018, 26: 2040206618764483. DOI: 10.1177/2040206618764483.
- [8] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- [9] Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24): 2293-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1910993.
- [10] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [11] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(1): 80-90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396.
- [12] van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1):33-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1511812.
- [13] Xia S, Yan L, Xu W, et al. A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(4):eaav4580. DOI: 10.1126/sciadv.aav4580.
- [14] Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, et al. Abelson Kinase Inhibitors Are Potent Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion[J]. *J Virol*, 2016, 90(19): 8924-8933. DOI: 10.1128/JVI.01429-16.

(收稿日期:2020-02-03)

(本文编辑:吕小东)